

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑰ Offenlegungsschrift
⑯ DE 43 30 959 A 1

⑯ Int. Cl. 6:
C 07 D 235/18
A 61 K 31/415

DE 43 30 959 A 1

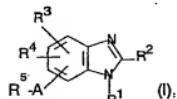
⑯ Aktenzeichen: P 43 30 959.3
⑯ Anmeldetag: 9. 9. 93
⑯ Offenlegungstag: 16. 3. 95

⑯ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

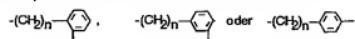
⑯ Erfinder:
Kuhne, Joachim, Dipl.-Chem. Dr., 14089 Berlin, DE;
Eckle, Emil, Dipl.-Chem. Dr., 10787 Berlin, DE;
Thierauch, Karl-Heinz, Dr., 14169 Berlin, DE;
Verhellen, Peter, Dr., 14050 Berlin, DE

⑯ Neue Benzimidazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung

⑯ Die Erfindung betrifft Benzimidazolderivate der Formel I,



worin
R¹ und R² Heteroaryl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann,
A eine Direktbindung, geradketiges oder verzweigtes Alkyl- len mit 1-8 C-Atomen, geradketiges oder verzweigtes Alkenylen mit 2-8 C-Atomen, geradketiges oder verzweigtes Alkinyle mit 2-8 C-Atomen, oder die Reste,



in denen n = 1-4 sein kann, wobei eine der Methylenegrup- pen in den Alkenylen-, Alkenylen- oder Alkinylene- oder den Alkylnarylenresten durch Sauerstoff oder Schwefel substitu- iert sein kann oder zwei Methylenegruppen durch Sauerstoff oder/und Schwefel substituiert sein können, wenn die Heteroatome durch mindestens zwei C-Atome getrennt sind,
R³ Carboxyl, SO₃H, PO₃H₂ oder Tetrazolyl
bedeuten, deren Salze mit physiologisch verträglichen Ba- sen, deren Additionsverbindungen mit physiologisch ver- träglichen Säuren sowie deren α-, β- oder γ-Cyclodextrin- clathrate.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

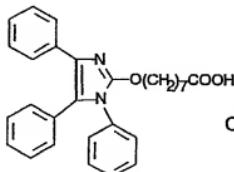
BUNDESDRUCKEREI 01. 95 408 081/291

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Benzimidazol-Derivate, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, deren Additionsverbindungen mit physiologisch verträglichen Säuren, α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrate 5 sowie die mit Liposomen verkapselten Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Aus Veröffentlichungen der letzten Jahre sind Derivate von di- und triarylsubstituierten heterocyclischen Fünfringaromaticen als biologisch potente wie auch chemisch und metabolisch stabile Prostacyclin (PGI₂)-Mimetika bekannt. In DE 32 28 271 wird ein Triphenylimidazolderivat, das Octimibat, beschrieben.

10



Octimibat

Analoge Strukturen mit vergleichbarem biologischen Wirkungsspektrum sind aus GB 19838, GB 19839, GB 15 19840 und GB 19841 bekannt, in welchen als Fünfringheterocyclen Imidazole, Imidazolone und Triazole beschrieben werden.

25 Arylsubstituierte Oxazole sind aus J. Med. Chem. 1992, 35, 3498 und arylsubstituierte Pyrazole aus J. Med. Chem. 1992, 35, 389 bekannt.

Es wurde nun gefunden, daß Benzimidazolderivate der nachstehenden Formel I PGI₂-Mimetika sind, die mit hoher Affinität an den PGI₂-Rezeptor binden und eine ADP-induzierte Aggregation von Humanplättchen in vitro inhibieren. Die Verbindungen sind außerdem in der Lage, die pharmakologischen Eigenschaften des instabilen Thromboxan-A₂ (TXA₂) bzw. PGH₂ sowie seiner stabilen Analoga wie z. B. U46619 oder U44069 zu antagonisieren.

Die Verbindungen stellen deshalb wertvolle Hilfsmittel zur Therapie von Erkrankungen, die auf einen Mangel 35 an körpereigener oder Überschuß an TXA₂ bzw. PGH₂ zurückzuführen sind, dar.

30 Die neuen Benzimidazolderivate besitzen für die Prostacycline typische Eigenschaften. Sie sind geeignet zur Behandlung von Thrombose, Arteriosklerose und Hyperlipidämie.

35 Die Erfahrung betrifft somit Benzimidazolderivate der Formel I,

40

45 (I)

50 worin

R¹ und R² Heterosaryl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Halogen, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1–4 C-Atomen, Alkoxy mit 1–6 C-Atomen, Perfluoralkoxy mit 1–4 C-Atomen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxykarbonyl mit 1–6 C-Atomen im geradkettigen oder verzweigten Alkyteil, den Rest CONHR⁵, geradkettiges oder verzweigtes Alkykarbonyl mit 1–6 C-Atomen, Nitro, Amino, den Rest NHCOR⁶ oder den Rest NHSO₂R⁷ substituiert sein kann.

55 R³ und R⁴ Wasserstoff, Halogen, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1–4 C-Atomen, Alkoxy mit 1–6 C-Atomen, Perfluoralkoxy mit 1–4 C-Atomen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxykarbonyl mit 1–6 C-Atomen im geradkettigen oder verzweigten Alkyteil, den Rest CONHR⁵, geradkettiges oder verzweigtes Alkykarbonyl mit 1–6 C-Atomen, Nitro, Amino, den Rest NHCOR⁶ oder den Rest NHSO₂R⁷.

60 A eine Direktbindung, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit 1–8 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyen mit 2–8 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyle mit 2–8 C-Atomen, oder die Reste,

65

in denen n = 1–4 sein kann, wobei eine der Methylengruppen in den Alkylen-, Alkenyen- oder Alkinyen- oder den Alkylarylenresten durch Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann oder zwei Methylengruppen durch Sauerstoff oder/und Schwefel substituiert sein können, wenn die Heteroatome durch mindestens zwei C-Atome getrennt sind,

R³ Carboxyl, SO₃H, PO₃H₂ oder Tetrazolyl,

R⁴ Wasserstoff, geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit 1–6 C-Atomen, Phenyl oder Benzyl, die jeweils im Phenylrest durch Halogen, geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit 1–6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1–4 C-Atomen, Cyano oder Nitro einfach oder zweifach substituiert sein können,

R⁷ geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit 1–6 C-Atomen, Phenyl oder Benzyl, die jeweils im Phenylrest durch Halogen, geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit 1–6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1–4 C-Atomen oder Nitro einfach oder zweifach substituiert sein können, bedeuten, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, deren Additionsverbindungen mit physiologisch verträglichen Säuren sowie deren α-, β- oder γ-Cyclodextrinlactathate.

Mit Heteroaryl-Gruppen für R¹ und R² sind alle heteroaromatischen Gruppen wie z. B. 2-Furyl, 3-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl gemeint. Bevorzugt ist von diesen Gruppen der 3-Pyridyl-Rest. Halogen (R³ und R⁴) bedeutet Chlor oder Brom. Eine geradketige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen (R³, R⁴, R⁷ und R⁹) soll sein: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, sek.-Pentyl, tert.-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, sek.-Hexyl.

Der Alkylteil im Perfluoralkyl (R³, R⁴, R⁶ und R⁷) und im Perfluoralkoxy ((R³ und R⁴) kann geradketig und verzweigtet sein.

Für den Alkyle Teil des Alkoxy (R³, R⁴), des Alkylcarbonyl (R³, R⁴) und des Alkoxy carbonyl-Restes (R³, R⁴) kommen die Bereiche oben für die Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen genannten Reste in Betracht.

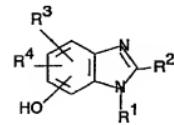
Mit geradketiges oder verzweigtes Alkylen mit 1–8 C-Atomen ist gemeint: Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen usw., 1-Methylethylen, 1-Ethylenpropylen, 2-Methylpropylen, 1-Methylbutylen, 2-Methylbutylen, 1-Ethylbutylen, 2-Ethylbutylen, 1-Methylpentylene, 2-Methylpentylene, 3-Methylpentylene usw.

Unter geradketigen oder verzweigtem Alkenylen und Alkinylen mit 2–8 C-Atomen sind Alkenylengruppen bzw. Alkinylengruppen mit Doppel- und Dreifachbindung in allen möglichen Positionen sowie mit allen möglichen Methyl- oder Ethylsubstitutionen zu verstehen. In diesen Resten können jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel oder wenn die Heteroatome durch mindestens zwei C-Atome getrennt sind, zwei Methylengruppen durch Sauerstoff oder/und Schwefel substituiert sein.

Zur Salzbildung sind anorganische oder organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise genannt seien Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxid wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine, wie Ethanamin, Diethanamin, Triethanamin, N-Methylglucamin, Morphin, Tris(hydroxymethyl)-methylamin usw.

Als physiologisch verträgliche Säuren kommen für die Bildung von Additionsverbindungen mit Verbindungen der Formel I zum Beispiel folgende Säuren in Frage: Essigsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Zitronensäure, Salzsäure, Bromwasserstoff.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von Benzimidazolderivaten der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man Benzimidazolderivate der Formel II



(II)

worin R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen haben mit ω -Bromalkansäurealkylestern der Formel III,

Br-(CH₂)_m-COOR⁸ (III)

worin m = 1–8 und R⁸ gerad- oder verzweigtet C₁–C₆-Alkyl bedeutet, umsetzt und anschließend verseift.

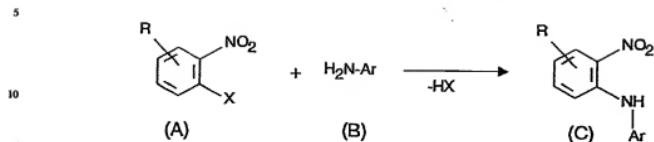
1,2-Diarylbenzimidazol (E) sind auf unterschiedlichen Wegen nach an sich literaturbekannten Verfahren zugänglich.

Als mögliche Verfahren neben anderen seien die folgenden erwähnt:

1. Durch Reaktion von Arylaminen (B) mit ortho-abgangsgruppensubstituierten (bevorzugt halogensubstituierten) Nitrobenzolderivaten (A) können N-Aryl-2-nitrobenzole (C) unter diversen Reaktionsbedingungen erzeugt werden, wie zum Beispiel durch Erwärmen der Reaktanden ohne oder mit einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie z. B. Alkyl- oder Halogenbenzolen. Auch kann das als Reaktand verwendete Amin in Überschüß als Lösungsmittel eingesetzt werden. Die Umsetzungen werden sowohl ohne als auch mit Basen (z. B. Kaliumcarbonat, Natriumhydrid) durchgeführt. Auch finden weitere Hilfsalze wie z. B. Kupfersalze Verwendung. Beispiele für die hier angegebene Vorgehensweise finden sich in zahlreichen Arbeiten wie etwa in: D. Jerchel, H. Fischer, M. Graft, Ann. Chem. 575, 162 (1952) CAS 53 (2138); R.A. Abramovitch, Can. J. Chem. 38, 2273

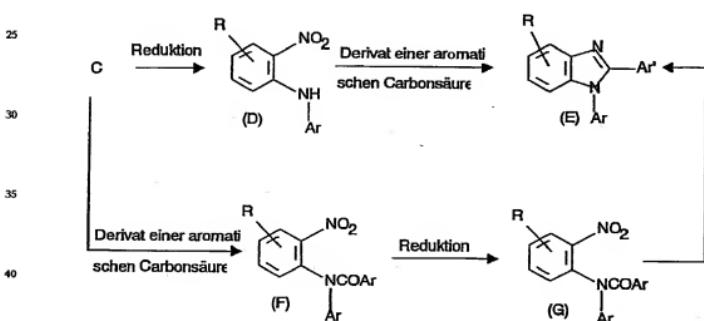
(1960)

Schema 1



15 X = Abgangsgruppe
 R = Substituent(en) oder H
 Die so erhaltenen N-Aryl-nitroanilinderivate (C) lassen sich auf verschiedenen Wegen in 1,2-Diarylbenzimidazole (E) überführen:

Schema 2



45 Die Reduktion der Nitrogruppe (C \rightarrow D bzw. F \rightarrow G) erfolgt bevorzugt durch Hydrierung in polaren Lösungsmitteln wie Essigsäure, niederen Alkoholen oder Essigestern unter Zugabe von Katalysatoren wie Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle, oder durch chemische Reduktion z. B. mit Zinn in Salzsäure, SnCl_2 [F.D. Bellamy, *Tet.* (1984)] oder Fe/Essigsäure [D.C. Owsley, J.J. Bloomfield, *Synthesis* 118 (1977)].

50 Aus den Diaminen vom Typ D sind durch Umsetzung mit Säurederivaten wie Orthoestern, Iminoestern, Säureanhydrien oder auch freien Carbonsäuren mit oder ohne saure Katalyse und/oder wasserentziehenden Mitteln 1,2-Diarylbenzimidazole vom Typ E erhältlich. Als Beispiel sei hier die Darstellung von 1,2-Diphenylbenzimidazol aus Benzoesäure und N-Phenyl- α -phenylen diamin unter Verwendung von Triphenylphosphinoxid und Trifluoromethansulfursäureanhydrid angeführt [J. B. Hendrickson, M.S. Hussoin, *J. Org. Chem.* 52, 4137 (1987)].

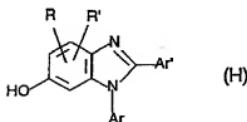
55 Die Überführung der Verbindungen vom Typ C in die Amide F erfolgt nach an sich bekannten Methoden unter Verwendung geeigneter Säurederivate wie z. B. Säureanhydride oder Säurechloride in geeigneten Lösungsmitteln wie aromatischen Kohlenwasserstoffen oder halogenierten Kohlenwasserstoffen mit oder ohne Zusatz von Hilfsbasen wie etwa Triethylamin oder Pyridin.

Der Ringschluß der Verbindungen vom Typ G zu E erfolgt nach an sich bekannten Verfahren z. B. unter Verwendung von Salzsäure, gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittlers wie einem niederen Alkohol, bevorzugt Methanol, oder mit wasserentziehenden Mitteln wie z. B. Polyphosphorsäure, Phosphoroxychlorid oder ähnlichen, gegebenenfalls unter Zusatz inerte Lösungsmittel wie z. B. aromatische oder halogenierte Kohlenwasserstoffe bei Temperaturen von 0–150°C, bevorzugt zwischen 10 und 120°C.

Für den Fachmann ist selbstverständlich, daß die Substituenten R mit den im Verlauf der Synthesesequenz verwendeten Reagenzien und Reaktionsbedingungen verträglich sein müssen. Gegebenenfalls können die Substituenten später modifiziert werden.

60 2. Einen weiteren Zugang zu Benzimidazolen des Typs E beschreiben T. Benincori und F. Sannicolo in *J. Heterocyclic Chem.* 25, 1029 (1988), der eine breite Variation des Substitutionsmusters sowohl der beiden

Arylsubstituenten als auch am Benzolring des Benzimidazoles ermöglicht. Für den Fachmann ist es selbstverständlich, daß diese Substituenten mit den im Verlauf der Synthesesequenz verwendeten Reagenzien und Reaktionsbedingungen verträglich sein müssen. Gelegentlich können die Substituenten später modifiziert werden. Immer ist hier im Produkt eine Hydroxyfunktion in 6-Position des Benzimidazoles enthalten (vgl. Struktur H).



3. Letztlich sei erwähnt, daß in einigen Fällen die Möglichkeit der direkten N-Phenylierung von vorgefertigten Benzimidazolen besteht, z. B. nach M.J. Sansone, M.S. Kwiatek, US Pat. 4 933 397.

Wird das Strukturelement $-A-R^5$ (Formel I) in geschützter oder ungeschützter Form wegen Unverträglichkeit mit den Reaktionsbedingungen während der jeweiligen Benzimidazolsynthese oder aus sonstigen synthetischen Gründen erst nach abgeschlossener Benzimidazolsynthese etabliert, so sind je nach mitgebrachten Substituenten R^3 , R^4 am Benzolring des Benzimidazoles verschiedene Vorgehensweisen zur Etablierung der $A-R^5$ -Strukturelementes möglich, wobei, was dem Fachmann selbstverständlich ist, eine Verträglichkeit der verwendeten Methoden mit den Arylsubstituenten und weiteren Resten R^3 , R^4 berücksichtigt werden muß.

Im folgenden sind einige Möglichkeiten zur Etablierung des $A-R^5$ -Strukturelementes aufgezeigt:

Sauerstoff kann in freier Form (z. B. Formel H) oder auch in geschützter Form, z. B. als Alkyether [vgl. z. B. B.D. Jerchel, H. Fischer, M. Graft, Ann. Chem. 575, 162 (1952)] von vornherein als Substituent in einer Benzimidazolsynthese mitgebracht werden. Durch Alkylierungsspaltung mit z. B. konzentrierter Bromwasserstoffsäure unter eventueller Zuhilfenahme von Lösungsmitteln wie halogenierten Kohlenwasserstoffen oder auch mit Bortribromid in inertnen Lösungsmitteln wie etwa Dichlormethan läßt sich die Hydroxylgruppe freisetzen.

Die Hydroxyfunktion läßt sich nach bekannten Methoden mit gegebenenfalls eine endständige Gruppe R^4 , oder einer Vorstufe davon enthaltenden Alkyl-, Allyl- und Benzylhalogeniden zu den Ethern umsetzen, wobei die Umsetzung mit den Alkylierungsmitteln bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie etwa Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethern, wie etwa Tetrahydrofuran oder auch niederen Ketonen wie Aceton oder Methylketon unter Zugabe von Basen wie Alkali- und Erdalkalihydriden, bevorzugt jedoch Natriumhydrid, oder unter Zugabe von Alkalicarbonaten wie Kalium- oder Calciumcarbonat durchgeführt wird in einem Temperaturbereich von 0 – 120°C. Des Weiteren kann eine Umsetzung in einem Zweiphasensystem unter Phasentransferkatalyse erfolgen, wobei die Reaktanden in einer geeigneten inertnen organischen Lösungsmittel gelöst werden wie z. B. Halogenalkanen, bevorzugt jedoch Dichlormethan. Die andere Phase ist ein festes Alkalihydroxid, bevorzugt Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder auch eine konzentrierte wäßrige Lösung des betreffenden Hydroxids. Als Phasentransferkatalysatoren werden z. B. quartäre Ammoniumsalze verwendet. Reaktionen unter Phasentransferkatalyse werden bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt.

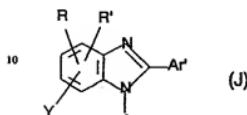
Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel H in Dimethylformamid gelöst und unter Zugabe von Calciumcarbonat mit 5-Bromvalerainsäuremethylester bei Temperaturen von 0 – 50°C umgesetzt. Die anschließende Spaltung des Esters durch saure oder alkalische Hydrolyse ergibt eine Verbindung der Formel L.

Die Estersspaltung wird nach dem dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt, wie beispielsweise mit basischen Katalysatoren wie z. B. mit Alkali- oder Erdalkalikarbonaten oder -hydroxiden in einem Alkohol oder der wäßrigen Lösung eines Alkohols. Als Alkohole kommen aliphatische Alkohole wie z. B. Methanol, Ethanol, Butanol etc. in Betracht, vorzugsweise jedoch Methanol. Auch wäßrige Lösungen von Ethern wie Tetrahydrofuran finden Verwendung. Als Alkalicarbonate und -hydroxide seien Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze genannt. Bevorzugt sind die Lithium- und Kaliumsalze. Als Erdalkalikarbonate und -hydroxide eignen sich beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumhydroxid und Bariumcarbonat. Die Umsetzung erfolgt allgemein bei -10°C bis $+70^\circ\text{C}$, vorzugsweise jedoch bei $+25^\circ\text{C}$. Die Estersspaltung kann jedoch auch unter sauren Bedingungen wie etwa in wäßriger Salzsäure, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme eines Lösungsmittlers wie etwa einem niederen Alkohol, bevorzugt Methanol, erfolgen.

Statt Carbonsäuregruppen können die Alkylierungsreagenzien auch Phosphon- bzw. Sulfonsäuregruppen in geschützter Form tragen, aus welchen sich dann die entsprechenden Sulfon- bzw. Phosphonsäuren freisetzen lassen. Des weiteren können die Alkylierungsreagenzien neben dem Halogenatom als weitere funktionelle Gruppe ein Tetrazol in geschützter Form, z. B. trityliert, tragen, woraus dann nach der Alkylierung das Tetrazol freigesetzt wird. Aus einem im Alkylierungsreagenz vorhandenen Nitril läßt sich später ebenfalls ein Tetrazol herstellen. Hierzu wird das Alkylierungsprodukt mit einem Azid wie etwa Tributylzinnazid oder Natriumazid in einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. aromatischen Kohlenwasserstoffen durch Erwärmung zur Reaktion gebracht. Auch läßt sich ein Nitril durch Hydrolyse in eine Carbonsäurefunktion überführen. Die Alkylierungsreagenzien können auch funktionelle Gruppen wie etwa Hydroxyfunktionen in freier oder geschützter Form enthalten, welche sich nach Überführung in Abgangsgruppen wie z. B. Tosylat gegen z. B. Phosphonsäurebausteine oder Cyanide austauschen lassen.

Die Etablierung von $-A-R^5$ Fragmenten, kann z. B. auch auf einem der im folgenden genannten Wege durchgeführt werden. Mit Hilfe von Übergangsmetallkatalysatoren wie etwa Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, Nickelanaloga oder anderen Übergangsmetallkomplexen mit oder ohne Hilfsbasen wie etwa Alkalicarbo-

naten oder Alkalihydrogencarbonaten in fester Form oder aber als wäßrige Lösung lassen sich in geeigneten Lösungsmitteln wie etwa aromatischen Kohlenwasserstoffen, Ethern wie Tetrahydrofuran oder auch anderen Lösungsmitteln wie etwa Dimethylformamid im Temperaturbereich von 0–120°C Halogensubstituenten ($Y = Br, I$) oder die daraus erhältlichen Zinnorganyle an Benzimidazolen der Struktur (J) und Hydroxylgruppen via deren Perfluoralkansulfonsäureestern ($Y = OSO_2C_6F_{2n+1}$)



z. B. gegen Alken-, Alkin-, Allyl-, Benzyl- oder auch Cyanosubstituenten austauschen; vgl. hierzu z. B. F.J. McQuillin et al., "Transition metal organometallics for organic synthesis", Cambridge University Press 1991, und dort zitierte Literatur, Chem. Rev. 1989 (89), 43 und dort zitierte Literatur, Adv. Chem. ser. 1974 (132), 252 oder auch Tet. Lett. 1987, 1986 (27), 1171.

Eine so eingeführte Nitrilgruppe lässt sich z. B. durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid oder durch Raney-Nickel-Legierung in wäßriger Ameisensäure zum Aldehyd reduzieren, aus welchem durch Umsetzung mit geeigneten Wittigreagenzien $Z-$ und E -substituierte Olefine zugänglich sind. Die saure Gruppe R^2 in Formel I kann entweder in freier oder geschützter Form im Wittigreagenz enthalten sein oder später etabliert werden (siehe oben).

Durch Reduktion der so erhaltenen alken- bzw. alkinsubstituierten Benzimidazolderivate, bevorzugt mit Hydrierkatalysatoren wie Palladium auf Kohle in polaren Lösungsmitteln wie niederem Alkoholen oder auch Essigester werden dann die gesättigten Derivate erhalten.

Je nach angestrebter Substitution sind die Substituenten R^3 und R^4 von vornherein in den Synthesebausteinen enthalten oder werden nach Bedarf an geeigneter Stelle der betreffenden Synthesesequenz etabliert beziehungsweise aus mitgebrachten geeigneten Vorläufern generiert. So lassen sich mitgebrachte Nitrogruppen zu den entsprechenden Aminen nach bereits oben beschriebenen Verfahren reduzieren und in Carboxyamino gruppen überführen. Sulfonylamino gruppen sind aus den Aminoverbindungen nach Standardverfahren zugänglich. So wird z. B. ein Amin oder sein Hydrochlorid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Toluol, oder einem Halogenalkan, z. B. Dichlormethan unter Zuhilfenahme einer Base wie etwa Triethylamin oder Pyridin mit einem Sulfonsäurehalogenid bei 0–120°C umgesetzt. Nitrile können z. B. mit Grignardreagenzien oder Lithiumorganyle in Ketone überführt werden, oder zu Säuren beziehungsweise zu Amiden hydrolysiert werden. Es ist dem Fachmann selbstverständlich, daß die hier verwendeten Reaktionsbedingungen mit den restlichen im Molekül befindlichen Gruppierungen verträglich sein müssen.

Die freien Säuredervate der Formel I können mit geeigneten Mengen der entsprechenden anorganischen Basen unter Neutralisierung in Salze überführt werden. Beispieldeweise erhält man beim Lösen der entsprechenden Säuren in Wasser, welches stöchiometrische Mengen der Base enthält, nach Abdampfen des Wassers oder nach Zugabe eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, z. B. Alkohol oder Aceton, das feste Salz.

Die Herstellung der Aminsalze erfolgt in üblicher Weise. Dazu löst man die entsprechende Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol, Aceton, Diethylether oder Benzol und setzt 1 bis 5 Äquivalente des jeweiligen Amins dieser Lösung zu. Dabei fällt das Salz gewöhnlich in fester Form an oder wird nach Verdampfen des Lösungsmittels in üblicher Weise isoliert.

Die Clathrate mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin werden analog der Vorschrift in WO 87/05294 erhalten. Bevorgt wird β -Cyclodextrin verwendet.

Liposomen werden nach dem in Pharmazie in unserer Zeit 11, 98 (1982) beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Verbindungen dieser Erfindung wirken blutdrucksenkend und bronchodilatorisch. Sie sind weiterhin geeignet zur Hemmung der Thrombozyten-Aggregation.

Die neuen Verbindungen besitzen die für Prostaglycine typischen Eigenschaften, wie z. B. Senkung des peripheren arteriellen und koronaren vaskulären Widerstandes, Inhibition der Thrombozyten-Aggregation und Auflösung von Plättchenthromben, myokardiale Zytoprotektion und damit Senkung des systemischen Blutdrucks ohne zugleich Schlagvolumen und koronare Durchblutung zu senken; Behandlung von Schlaganfall, Prophylaxe und Therapie koronarer Herzkrankheiten, koronarer Thrombose, des Herzinfarkts, peripherer Arterienerkrankungen, Arteriosklerose und Thrombose, Prophylaxe und Therapie ischaemischer Attacken des ZNS-Systems, Therapie des Schocks, Inhibition der Bronchokonstriktion, Inhibition der Magensauresekretion, Zytoprotektion der Magen- und Darmschleimhaut, Zytoprotektion in der Leber und im Pankreas; antiallergische Eigenschaften, Senkung des pulmonaren vaskulären Widerstandes und des pulmonaren Blutdrucks, Förderung der Nierendurchblutung.

Die Dosis der Verbindungen ist 0,1–1000 mg/Tag, bevorzugt 0,1–500 mg/Tag, auch in mehreren Teildosierungen, wenn sie an menschlichen Patienten verabreicht werden. Die Einheitsdosis für den pharmazeutisch akzeptablen Träger beträgt 0,1–100 mg. Für die parenterale Verabreichung werden sterile, injizierbare wäßrige oder ölige Lösungen benutzt. Für die orale Applikation sind beispielsweise Tabletten, Dragees oder Kapseln geeignet.

Die Erfindung betrifft damit auch Arzneimittel auf Basis der Verbindungen der allgemeinen Formel I und üblicher Hilfs- und Trägerstoffe.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sollen in Verbindung mit den in der Galenik bekannten und üblichen Hilfsstoffen z. B. zur Herstellung von Blutdrucksenkern dienen.

Der Einheitsdosisbereich für die Ampulle ist 0,1—100 mg, für die Tablette 0,1—100 mg.

Beispiele

5

Beispiel 1



10

a) 80 mg 1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-ol (Darstellung siehe T. Benincori, F. Sannicolo, J. Heterocyclic Chem., 25,1029—1033 (1988)), 45 mg Methylbromacetat und 40 mg Kaliumcarbonat werden in 3 ml Aceton 3 Stunden gekocht. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Verteilen des Rückstandes zwischen Dichlormethan und 2 n Natronlauge wird die organische Phase getrocknet, eingeengt und der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (PDC) an Hexan/Essigester (1 : 1) getrennt. Es werden 39 mg [(1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]essigsäuremethylester erhalten.

b) 35 mg des obigen Esters werden in einem Gemisch aus je 1,5 ml 2 n Natronlauge, Methanol und Tetrahydrofuran 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach weitgehender Entfernung der Lösungsmittel und dem Aufnehmen des Rückstandes in wenig Wasser wird mit Ether gewaschen und die Wasserphase mit 2 n Salzsäure auf pH 5 eingestellt. Nach Extraktion mit Essigester, Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels werden 25 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 236—238°C erhalten.

15

20

Beispiel 2

25



a) 120 mg 1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-ol, 90 mg 5-Bromvaleriansäuremethylester und 59 mg Kaliumcarbonat werden in 60 ml Aceton 3 Tage gekocht. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Verteilen des Rückstandes zwischen Dichlormethan und 2 n Natronlauge wird die organische Phase getrocknet, eingeengt und der Rückstand mittels PDC an Hexan/Essigester (1 : 1) getrennt. Es werden 23 mg 5-[(1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]pentansäuremethylester erhalten.

30

b) 20 mg des obigen Esters werden in einem Gemisch aus je 1,5 ml 2 n Natronlauge, Methanol und Tetrahydrofuran 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach weitgehender Entfernung der Lösungsmittel und dem Aufnehmen des Rückstandes in wenig Wasser wird mit Ether gewaschen, die Wasserphase mit 2 n Salzsäure auf pH 5 eingestellt und 10 Minuten nachgerührt. Nach Abnutschen, Waschen des Filterkuchens mit wenig Wasser und Trocknung über Phosphor-pentoxid werden 14 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 203—205°C erhalten.

35

Beispiel 3

40



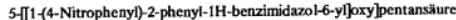
a) 80 mg 1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-ol und 10 mg Natriumhydrid werden 30 Minuten in 3 ml Dimethylformamid versetzt. Anschließend werden 110 mg Ethyl-4-brombutyrat zugesetzt. Nach 20 Stunden wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase und Entfernung der Lösungsmittel wird der Rückstand mittels PDC an Hexan/Essigester (1 : 1) getrennt. Es werden 44 mg 4-[(1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]butansäureethylester erhalten.

45

b) Aus 40 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) 32 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 241—243°C erhalten.

50

Beispiel 4



55

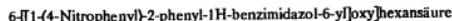
a) 150 mg 1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-ol (Darstellung siehe T. Benincori, F. Sannicolo, J. Heterocyclic Chem., 25, 1029—1033 (1988)), 150 g Calciumcarbonat und 72 µl 5-Bromvaleriansäuremethylester werden in 2 ml Dimethylformamid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 20 ml Dichlormethan wird abgetrennt und das Filtrat eingeengt. Das so erhalten Rohprodukt wird mittels PDC an Hexan/Essigester (1 : 1) getrennt. Es werden 125 mg 5-[(1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]pentansäuremethylester vom Schmelzpunkt 122°C erhalten.

60

b) Aus 50 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 6,2) 45 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 254°C erhalten.

Beispiel 5

65



a) 100 mg 1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-ol, 70 mg 6-Bromhexansäuremethylester und

100 mg Cäsiumcarbonat werden analog Beispiel 4a) umgesetzt. Es werden 47 mg 6-[[1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester vom Schmelzpunkt 136–137°C erhalten.

b) Aus 30 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 5,8) 21 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 212–213°C erhalten.

5

Beispiel 6

5-[[1-[4-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäure

10 a) 300 mg 5-[[1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester (Beispiel 4a) werden in 60 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 60 mg Palladium auf Kohle (10%) wird bei Normaldruck hydriert, bis laut DC-Kontrolle alles Edukt umgesetzt ist. Es wird vom Katalysator abfiltriert und eingeengt. Nach Aufnahme des Rohproduktes in Dichlormethan wird durch Zusatz von ethischer 1 n Salzsäure 5-[[1-(4-Aminophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester als Hydrochlorid gefällt. Das so erhaltene rohe Hydrochlorid wird ohne Reinigung weiterverwendet.

b) 100 mg des in Beispiel 6a) beschriebenen rohen Hydrochlorides werden in 5 ml Toluol suspendiert. Nach Zutropfen von 150 µl Triethylamin wird mit 90 mg 4-Chlorphenylsulfonsäurechlorid versetzt und 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 20 ml Dichlormethan wird mit Wasser, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels PDC an Hexan/Essigester (1 : 1, zweifache Entwicklung) getrennt. Es werden 49 mg 5-[[1-[4-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester erhalten.
c) Aus 31 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 6) 23 mg der Titelverbindung erhalten, Zersetzungstemperatur 109°C.

25

Beispiel 7

5-[[1-[4-[(Acetyl)amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäure

a) 80 mg des in Beispiel 6a) beschriebenen rohen Hydrochlorides werden in 5 ml Dichlormethan suspendiert. Nach Zusatz von 75 µl Triethylamin wird auf 0°C gekühlt und mit 20 µl Acetylchlorid versetzt. Nach einer Stunde bei 0°C wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerüttelt. Es wird mit Wasser und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels PDC an Dichlormethan/Methanol (98 : 2, zweifache Entwicklung) getrennt. Es werden 41 mg 5-[[1-[4-[(Acetyl)amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester erhalten.

b) Aus 25 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 5,8) 19 mg der Titelverbindung erhalten, Zersetzungstemperatur 173°C (Verfärbung, Schmelze bei 230°C).

Beispiel 8

5-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäure

a) 1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-ol vom Schmelzpunkt 243–245°C (aus Dichlormethan) wird ausgehend von Benzoësäure[3-nitroanilid] (Beilstein 12, III, 1552) in vier Stufen ohne Reinigung der Zwischenprodukte hergestellt. Die Überführung des Anilides in das entsprechende N-Arylbenzimidoylchlorid und dessen Umsetzung mit 4-Aminophenol zu N-(3-Nitrophenyl)-N'-(4-hydroxyphenyl)benzamidin werden analog G.L. Webster und J.S. Rodia, J. Am. Chem. Soc. 75, 1761–1762 (1953) durchgeführt. Die anschließende Oxidation zum Chinonimin und Ringschluss zu 6-Hydroxy-1-(3-nitrophenyl)-2-phenylbenzimidazol werden analog T. Benincori und F. Sannicolo, J. Heterocyclic Chem. 25, 1029–1033 (1988) durchgeführt.

b) 1,0 g 1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-ol werden mit 0,48 ml 5-Bromvaleriansäuremethylester und 0,98 g Cäsiumcarbonat analog Beispiel 4a) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Hexan/Essigester (7 : 3) werden 1,16 g 5-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester vom Schmelzpunkt 98–100°C erhalten.
c) Aus 70 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 6,6) 62 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 231°C erhalten.

55

Beispiel 9

6-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

60 a) 100 mg 1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-ol (Beispiel 8a) werden mit 69 mg 6-Bromhexansäuremethylester und 99 mg Cäsiumcarbonat analog Beispiel 4a) umgesetzt. Es werden 121 mg 6-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester vom Schmelzpunkt 94–95°C erhalten.
b) Aus 75 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 5,8) 55 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 142°C erhalten.

65

Beispiel 10

5-[[1-[3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäure

a) 1,0 g 5-[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester (Beispiel 8b) werden mit 220 mg Palladium auf Kohle (10%) in 220 ml Methanol analog Beispiel 6a) umgesetzt. Das so erhaltene rohe Hydrochlorid von 5-[1-(3-Aminophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester wird ohne Reinigung weiterverwendet.

b) 120 mg des (Beispiel 10a) beschriebenen rohen Hydrochlorides, 75 mg 4-Chlorsulfonsäurechlorid und 100 µl Triethylamin werden analog Beispiel 6b) umgesetzt. Es werden 43 mg 5-[1-[3-[(4-Chlorphenyl)sulfonylamino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester vom Schmelzpunkt 163–165°C erhalten.

c) Aus 31 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 5,9) 24 mg der Titelverbindung erhalten, Zersetzungstemperatur 92°C.

Beispiel 11

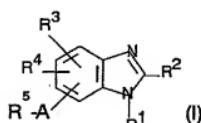
5-[1-[3-[(Acetyl)amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäure

a) 80 mg des in Beispiel 10a) beschriebenen rohen Hydrochlorides werden mit 15 µl Acetylchlorid und 60 µl Triethylamin analog Beispiel 7a) umgesetzt. Es werden 26 mg 5-[1-[3-[(Acetyl)amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester erhalten.

b) Aus 18 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 5,8) 14 mg der Titelverbindung erhalten, Zersetzungstemperatur 272°C.

Patentansprüche

I. Benzimidazolderivate der Formel I,

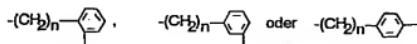


worin

R¹ und R² Heteroaryl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Halogen, eine geradkettige oder verzweigte Alkyngruppe mit 1–6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1–4 C-Atomen, Alkoxy mit 1–6 C-Atomen, Perfluoralkoxy mit 1–4 C-Atomen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxykarbonyl mit 1–6 C-Atomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil, den Rest CONHR⁶, geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl mit 1–6 C-Atomen, Nitro, Amino, den Rest NHCOR⁶ oder den Rest NHSO₂R⁷ substituiert sein kann,

R³ und R⁴ Wasserstoff, Halogen, eine geradkettige oder verzweigte Alkyngruppe mit 1–6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1–4 C-Atomen, Alkoxy mit 1–6 C-Atomen, Perfluoralkoxy mit 1–4 C-Atomen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxykarbonyl mit 1–6 C-Atomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil, den Rest CONHR⁶, geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl mit 1–6 C-Atomen, Nitro, Amino, den Rest NHCOR⁶ oder den Rest NHSO₂R⁷

A eine Direktbindung, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 1–8 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenylen mit 2–8 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit 2–8 C-Atomen, oder die Reste,



in denen n = 1–4 sein kann, wobei eine der Methylengruppen in den Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylen- oder den Alkylarylenresten durch Sauerstoff oder Schwefel

substituiert sein kann, oder zwei Methylengruppen durch Sauerstoff oder/und Schwefel substituiert sein können, wenn die Heteroatome durch mindestens zwei C-Atome getrennt sind,

R⁵ Carboxyl, SO₃H, PO₃H₂ oder Tetrazolyl,

R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1–6 C-Atomen, Phenyl oder Benzyl, die jeweils im Phenylrest durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1–6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1–4 C-Atomen, Cyano oder Nitro einfach oder zweifach substituiert sein können,

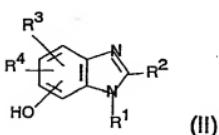
R⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1–6 C-Atomen, Phenyl oder Benzyl, die jeweils im Phenylrest durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1–6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1–4 C-Atomen oder Nitro einfach oder zweifach substituiert sein können,

bedeuten, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, deren Additionsverbindungen mit physiolo-

gisch verträglichen Säuren sowie deren α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrate.

2. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen aus Anspruch 1 und üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

3. Verfahren zur Herstellung von Benzimidazolderivaten der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man Benzimidazolderivate der Formel II



worin R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen haben mit ω -Bromalkansäurealkylestern der Formel III,

$\text{Br}-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^8 \quad (\text{III})$

worin m = 1-8 und R⁸ gerad- oder verzweigtketiges C₁-C₆-Alkyl bedeutet, umsetzt und anschließend versetzt.

25

30

40

45

50

55

60

65

ACCESSION NUMBER: 1995:737335 HCAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 123:143893
 TITLE: Preparation of benzimidazoles as prostacyclin PG12 mimetics.
 INVENTOR(S): Kuhnke, Joachim; Eckle, Emil; Thierauch, Karl-Heinz;
 Verhallen, Peter
 PATENT ASSIGNEE(S): Schering A.-G., Germany

SOURCE: Ger. Offen., 10 pp.
 DOCUMENT TYPE: CODEN: GWXXBX

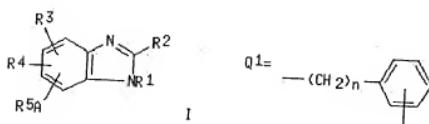
LANGUAGE: Patent
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: German 1

PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 4330959	A1	19950316	DE 1993-4330959	19930909
WO 9507263	A1	19950316	WO 1994-EP2948	19940906

W: JP, US RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

PRIORITY APPLN. INFO.: DE 1993-4330959 19930909
 OTHER SOURCE(S): MARPAT 123:143893
 GI



AB Title compds. [I; R1, R2 = (substituted) Ph, heteroaryl; R3, R4 = H, halo, alkyl, perfluoroalkyl, alkoxy, perfluoroalkoxy, carboxyl, alkoxy carbonyl, NO₂, amino, etc.; A = bond, (O- or S-interrupted) alkylene, alkenylene, alkynylene, Q1; n = 1-4; R5 = carboxyl, SO₃H, PO₃H₂, tetrazolyl], were prep'd. as PG12 mimetics and TXA₂/PGH₂ antagonists useful in treating thrombosis, arteriosclerosis, and hyperlipidemia (no data). Thus, 1,2-diphenyl-1H-benzimidazol-6-ol, MeO₂CCH₂Br, and K₂CO₃ were refluxed 3 h in acetone to give Me [(1,2-diphenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]acetate, which was stirred 24 h in a mixt. of aq. NaOH, THF, and MeOH to give [(1,2-diphenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]acetic acid.

IT 166396-70-9

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses); (prepn. of benzimidazoles as prostacyclin PG12 mimetics).

RN 166396-70-9 HCAPLUS
 CN Acetic acid, [(1,2-diphenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]- (9CI) (CA INDEX
 NAME)

